ÜBER

DIE BEZIEHUNG DER NEBENNIERE ZUM KOHLEHYDRAT- UND CHOLESTERIN-STOFFWECHSEL

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT
ZU MÜNCHEN

VORGELEGT VON

OTTO KOSCH
MEDIZINALPRAKTIKANT AUS RATIBOR

MÜNCHEN
1914

(Sonderabdruck aus dem »Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie«, 77. Bd. 5. u. 6. Heft.)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154015_0192

ÜBER

DIE BEZIEHUNG DER NEBENNIERE ZUM KOHLEHYDRAT- UND CHOLESTERIN-STOFFWECHSEL

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT
ZU MÜNCHEN

VORGELEGT VON

OTTO KOSCH
MEDIZINALPRAKTIKANT AUS RATIBOR

MÜNCHEN
1914

(Sonderabdruck aus dem »Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie«, 77. Bd. 5. u. 6. Heft.)

Angenommen von der medizinischen Fakultät der Universität München
am 20. Februar 1914.

Referent: Professor Dr. Borst

Über die Beziehung der Nebenniere zum Kohlehydrat- und Cholesterin-Stoffwechsel.

Von

Med.-Prakt. **Otto Kosch.**

Seit Brown Séquard im Jahre 1856 zur Erforschung der Nebennierenfunktion die ersten Exstirpationsversuche vornahm, ist auf diesem Gebiete außerordentlich viel experimentell gearbeitet worden; um so mehr nimmt es daher wunder, daß über das wichtigste Ergebnis der ersten Arbeiten, die die Lebenswichtigkeit dieser Organe betonten, gegenwärtig immer noch die Meinungen verschieden sind. So spricht z. B. Kahn[1]) von der unbegrenzten Lebensdauer der Kaninchen nach beiderseitiger Nebennierenexstirpation und behauptet, daß diese Tiere die zweizeitige Exstirpation bei genügender Operationstechnik dauernd überstehen. Auch über den Kohlehydratstoffwechsel

1) Pflügers Archiv Bd. 140, 1911, S. 209.

gehen die Meinungen noch insofern auseinander, als von Porges[1]) und Schwarz[2]) ein deutlicher Glykogenschwund konstatiert wird, während von anderen Autoren, Frank und Isaak[3]), Kahn und Starkenstein[4]), dieser in Abrede gestellt wird. Die für diesen Widerspruch von Kahn und Starkenstein gegebene Erklärung, daß sich Kaninchen anders verhalten wie Hunde und Ratten, erscheint wenig befriedigend. Diese sich widersprechenden Angaben einerseits, und sodann die von Wacker und Hueck[5]) gemachte Beobachtung, daß nach Cholesterinfütterung die Nebennieren hypertrophieren, haben mich veranlaßt, eine Reihe von Versuchen in dieser Richtung anzustellen.

Meine Versuche erstrecken sich auf mehr als 50 Tiere, und zwar beschränkte ich mich, abgesehen von einigen Untersuchungen an Katzen und Meerschweinchen, nur auf Kaninchen. Auf Grund dieser Versuche nun bin ich in der Lage, zunächst über die äußeren Erscheinungen epinephrektomierter Kaninchen folgendes mitzuteilen:

Nach Entfernung einer Nebenniere zeigt das Tier einige Stunden nach der Operation äußerlich ein völlig normales Verhalten. Es nimmt Nahrung zu sich und unterscheidet sich in keiner Weise von einem gesunden Tier; doch sinkt das Körpergewicht ständig bis etwa 1 Woche nach der Operation, worauf das Tier wieder an Gewicht zunimmt und bald sein Anfangsgewicht erreicht hat. Bei einer zweiten Operation, oder nach Tötung eines solchen Tieres bemerkte ich stets eine Hypertrophie der zweiten Nebenniere, sofern das Tier längere Zeit nach dem ersten Eingriff am Leben blieb. Diese kompensatorische Hypertrophie hebt Biedl[6]) als Beweis dafür hervor, daß die Unschädlichkeit der Exstirpation einer Nebenniere nicht auf der funktionellen Bedeutungslosigkeit des Organs beruht, sondern daß der Ausfall durch die vermehrte Leistung der anderen Nebenniere gedeckt wird. Nach Exstirpation beider Nebennieren erholt sich das Tier von den Nachwirkungen der Narkose und der Operation ebenfalls bald so vollständig, daß sein äußeres Verhalten ein Abweichen von der Norm nicht erkennen läßt. Kurz vor dem Tode jedoch tritt eine auffallende Muskelschwäche ein, der Kopf wird beim Sitzen auf den Boden gestützt, der Gang wird wankend und unsicher, die Freßlust ist gänzlich geschwunden. Schließlich stellen sich schlaffe Paresen der Extremitäten ein, und das Tier stirbt meist unter klonischen Krämpfen, die ich oft so heftig auftreten sah, daß das Tier mit großer Gewalt an die Wände des Käfigs geworfen wurde. Bei diesen Erscheinungen konnte ich stets ein rasches Sinken der Körpertemperatur und oft profuse Diarrhöen beobachten.

1) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 70, 1910, S. 243.
2) Pflügers Arch. Bd. 134, 1910, S. 259.
3) Verhandlgn. d. 26. Kongr. f. inn. Med. 1909, S. 432.
4) Pflügers Arch. Bd. 139, 1911, S. 181.
5) dieses Archiv Bd. 74, 1913, S. 416.
6) Innere Sekretion, II. Aufl. Berlin-Wien 1913.

Was die Lebensdauer der nebennierenlosen Kaninchen betrifft, so kann ich aus meinen Versuchen folgenden, auf den ersten Blick sehr merkwürdigen Befund erheben:

Die Kaninchen der ersten (21) Versuche lebten mit einer Ausnahme alle bedeutend länger, als die Tiere bei meinen späteren Versuchen. Die einzeitig beider Nebennieren beraubten Tiere lebten im Durchschnitt 3 Tage. Die zweizeitig operierten Tiere wurden nach mehrtägiger Lebensdauer zum Zweck chemischer Blut- und Organanalysen getötet; einige jedoch, am Leben gelassen, starben ungefähr erst nach 8 Tagen; einzelne lebten mehrere Wochen, worauf auch sie, ohne daß bei ihnen irgendwelche Ausfallserscheinungen bemerkt werden konnten, entblutet wurden. Diese Versuche schienen also die Ansichten jener Autoren zu bestätigen, die annehmen, daß zweizeitig operierte Tiere auch ohne Nebennieren am Leben bleiben können. Die vorher erwähnte Ausnahme bezieht sich auf ein Kaninchen, das nach einzeitiger Nebennierenexstirpation bereits 9 Stunden nach der Operation starb, unter den oben angeführten Erscheinungen, ohne daß makroskopisch eine besondere Todesursache bei der Obduktion festgestellt werden konnte.

Anders aber gestaltete sich, was die Lebensdauer anbelangt, das Ergebnis bei meinen späteren Versuchsreihen. Die einzeitig epinephrektomierten Kaninchen lebten im Durchschnitt nur 9 Stunden, während bei den zweizeitig operierten Tieren die Lebensdauer nur auf 2 Tage nach der Operation verlängert war, obwohl die Exstirpation der zweiten Nebenniere teils mehrere Wochen, teils mehrere Monate nach dem ersten Eingriff erfolgte. Dabei ist zu bemerken, daß die Kaninchen einige Zeit nach der Operation sich wie normale Tiere verhielten und erst kurz vor dem Tode die vorher beschriebenen Ausfallserscheinungen zeigten. Ein pathologischer Befund konnte makroskopisch bei der Sektion nicht erhoben werden. Über die mikroskopischen Untersuchungen soll an einer anderen Stelle berichtet werden. Auch in dieser zweiten Versuchsreihe ist eine Ausnahme zu erwähnen, die darin besteht, daß ein einzeitig operiertes Kaninchen 3 Wochen lang lebte und sich von einem normalen Tiere nur dadurch unterschied, daß sein Gewicht ständig abnahm.

Diese verschiedenen Ergebnisse hinsichtlich der Lebensdauer nebennierenloser Kaninchen liegen, wie aus der Art und Weise der Exstirpation hervorgeht, in der Operationsmethodik begründet. Jeder, der sich mit Nebennierenexstirpationen bei Kaninchen befaßt hat, weiß, daß die Hauptschwierigkeit in dem restlosen Entfernen der rechten Nebenniere liegt. Dieses Organ ist nämlich meist mit breiter Basis mit der Wand der Vena cava inferior verwachsen, so daß man entweder Gefahr läuft, die dünne Venenwand bei möglichst radikaler Operation einzureißen, oder aber es werden aus Furcht vor dieser zur Verblutung führenden Verletzung einzelne kleinste Organteilchen an der Verwachsungsstelle mit der Venenwand zurückgelassen. Ich suchte nun bei meinen ersten 21 Versuchen die völlige Exstirpation der rechten Nebenniere auf dem Wege zu erreichen, daß ich das Organ stückweise entfernte und die der Venenwand anhaftenden Partikelchen mit $AgNO_3$ verätzte. Bei den darauffolgenden Versuchen vervollkommnete und beschleunigte ich die Operation dadurch, daß ich mit

einer Hämorrhoidalklemme die rechte Nebenniere zugleich mit der ihr anhaftenden Venenwand abklemmte und nach sorgfältiger Ligatur das Organ in toto und zugleich das mit ihm verwachsene Stück Cavawand abtrug. An der Unterbindungsstelle wurde die Vena cava auf diese Weise wohl etwas verengt, doch blieb sie gut durchgängig, und nur einmal konnte eine Thrombose der unteren Hohlvene an der Ligaturstelle beobachtet werden. Die rechte Nebenniere aber war, wovon ich mich stets überzeugen konnte, auf diese Weise mit der Kapsel und der anliegenden Venenwand in toto entfernt. Es dürfte demnach wohl keinem Zweifel unterliegen, daß die Tiere der ersten Versuchsreihe nur deshalb länger die Nebennierenexstirpation überlebten, weil das Organ nicht restlos entfernt war. Was in der Tat die später erfolgte mikroskopische Untersuchung der Operationsstelle jedesmal bestätigen konnte. Auch kann angenommen werden, daß durch das stückweise Entfernen bei der Brüchigkeit und der weichen Konsistenz der Nebennierensubstanz einzelne Partikelchen und mit ihnen auch Organsekret in der Bauchhöhle zurückgelassen wurden. Daß schon dadurch das Leben epinephrektomierter Tiere verlängert werden kann, glaube ich aus einem Versuche entnehmen zu können, der darin bestand, daß ich einem Kaninchen, dem einzeitig die Nebennieren in toto entfernt wurden, einen Teil der Nebennierensubstanz, in physiologischer Kochsalzlösung verrieben, nach beendigter Operation in die Bauchhöhle goß; dieses Kaninchen starb erst nach 30 Stunden, lebte etwa also 22 Stunden länger als die nicht in dieser Weise behandelten Tiere.

Ich komme nun noch auf die beiden Versuchstiere zurück, die sich in bezug auf ihre Lebensdauer von den auf die gleiche Weise operierten Tieren wesentlich unterschieden. Es war dies ein Kaninchen, das, wie oben erwähnt, nach einzeitiger Operation nur 9 Stunden lebte, während die anderen einzeitig operierten Kaninchen der gleichen Versuchsreihe durchschnittlich 2 Tage am Leben blieben. Wie schon bemerkt, fand sich bei der Sektion makroskopisch kein pathologischer Befund, nur fiel eine intensive Verätzung der Wundstelle, die durch Exstirpation der rechten Nebenniere entstanden war, auf. Nach den Ergebnissen der zweiten Versuchsreihe läßt es sich erklären, daß die Verätzung der zurückbleibenden Nebennierenreste so ausgiebig geschah, daß diese Operation einer restlosen Exstirpation gleichkam. Die zweite Ausnahme stellte, wie schon erwähnt, einen Versuch dar, bei dem ein Kaninchen nach einzeitiger Nebennierenexstirpation 3 Wochen lang lebte, obwohl die Organe in toto entfernt waren. Bei der Sektion fand sich jedoch beiderseits neben den Ovarien ein stecknadelkopfgroßer Interrenalkörper, der das Leben des Tieres um 21 Tage verlängerte.

Nach diesen Beobachtungen darf ich wohl aus meinen Versuchen den Schluß ziehen, daß Kaninchen nach völliger Entfernung der Nebennieren, sofern nicht akzessorische Nebennieren bestehen, in kurzer Zeit zugrunde gehen, einzeitig operierte Tiere in etwa 9 Stunden, zweizeitig operierte spätestens nach 2 Tagen. Dieser Befund deckt sich auch

mit den Angaben von Strehl und Weiß[1]), H. Freund und Fritz Marchand[2]) u. a. Es kann also die längere oder gar »unbegrenzte« Lebensdauer von Kaninchen nach Nebennierenexstirpation nur damit erklärt werden, daß entweder die Operationsmethodik bei diesen Versuchen nicht einwandfrei war, oder aber, daß durch Vorhandensein akzessorischer Nebennieren das Leben der Tiere verlängert wurde. Biedl findet diese Gebilde in 15—20% der Fälle bei Kaninchen. Ich konnte sie nur in 5% bei meinen Versuchen konstatieren, doch glaube ich annehmen zu dürfen, daß die Art der Ernährung der Tiere für das Auftreten dieser Interrenalkörper von großer Bedeutung ist. Ich habe nämlich bei drei längere Zeit mit Traubenzucker gefütterten Kaninchen in zwei Fällen akzessorische Nebennieren gefunden, und bei vier mit Cholesterin gefütterten Kaninchen konnte ich diese Gebilde in allen Fällen paarig nachweisen.

Diese kurze Lebensdauer der nebennierenlosen Kaninchen bedeutet für die Untersuchung etwaiger Stoffwechselstörungen nach Nebennierenexstirpation ein großes Hindernis; denn Untersuchungen, die bald nach der Epinephrektomie angestellt werden, können, wie verschiedentlich nachgewiesen wurde, wegen der Schwere des Eingriffes und wegen der stattgefundenen Narkose große Fehlerquellen in sich bergen, während andererseits Untersuchungen sub finem vitae ebenfalls als nicht einwandfrei angesehen werden können.

Nachdem aus diesen Gründen die überraschenden Ergebnisse von Porges (a. a. O.) über den Glykogenschwund bei nebennierenlosen Hunden von Kahn und Starkenstein (a. a. O.) als nicht stichhaltig erklärt wurden, nahm die gleichen Untersuchungen Schwarz[3]) an der Ratte vor, die durch das Vorhandensein akzessorischer Nebennieren wochen- und monatelang die Epinephrektomie überleben. Das Ergebnis seiner Untersuchungen bestand darin, daß in der Leber nebennierenloser Ratten das Glykogen entweder vollständig oder bis auf ganz geringe Spuren verschwunden ist, und zwar ist, wie seine Versuche zeigen, diese Störung der Glykogenie keine Teilerscheinung des allgemeinen Marasmus der Tiere, sondern muß, wie Schwarz nachdrücklich hervorhebt, als spezifische Ausfallserscheinung nach Exstirpation beider Nebennieren angesehen werden. Als nun Schwarz durch diesen Glykogenmangel das Ausbleiben der Zuckerstichglykosurie bei nebennierenlosen Tieren erklärte, stellte auch Kahn und Starkenstein (a. a. O.) diesbezügliche Versuche an, auf Grund deren sie den Glykogenschwund bei der epinephrektomierten Ratte und Hund bestätigten, jedoch behaupteten, daß sich das nebennierenlose Kaninchen anders verhalte, da sie nach Nebennierenexstirpationen bei

1) Pflügers Archiv Bd. 86, 1901, S. 107.
2) Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 72, 1913, S. 56.
3) Pflügers Archiv Bd. 134, 1910, S. 259.

diesen Tieren Glykogen in normaler Menge nachweisen konnten. Erscheint es schon sonderbar, daß in dieser wichtigen Stoffwechselstörung die Tierarten sich so verschieden verhalten sollen, so ist es noch befremdender, daß diese Behauptung nur auf zwei Versuche gestützt ist, von denen der eine schon insofern nicht einwandfrei ist, als bei der Obduktion an Stelle der linken Nebenniere ein Epithelkörper und in dessen Umgebung chromaffines Gewebe gefunden wurde. Bedenkt man ferner, daß das erste Tier 11 Monate, das zweite 9 Monate nach der zweiten Nebennierenexstirpation bei völliger Gesundheit getötet wurden, so kann nach obigen Ausführungen nur angenommen werden, daß die Nebennieren nicht völlig entfernt waren. Sollte aber versucht werden, die lange Lebensdauer dieser Tiere durch Vorhandensein besonders funktionskräftiger akzessorischer Nebennieren zu erklären, so wird man sich wohl kaum der Vermutung verschließen können, daß in so langer Zeit das kompensatorisch bei Nebennierenausfall vikariierend eintretende Gewebe bereits so vollkommen die Nebennierenfunktion übernommen hat, daß diese Tiere nicht mehr für derartige Untersuchungen in Betracht kommen.

Um nun den Glykogengehalt der Leber bei nebennierenlosen Kaninchen gut zu untersuchen, konnte ich den Umstand nicht als störend betrachten, daß ich bei meinen Exstirpationsversuchen anfangs Tiere bekam, deren Leben durch zurückgelassene Nebennierenreste mehrere Tage verlängert wurde. Von einer Anzahl in dieser Richtung angestellter Untersuchungen, die nach der von Pflüger angegebenen Methode vorgenommen wurden, seien nur einige angeführt.

Versuch	Körpergewicht	Operationsweise	Lebensdauer	Leberglykogen	Muskelglykogen
12	2000 g	zweizeitig 4. VII. 25. VII.	3 Tage	0,003%	—
11	2200 »	zweizeitig 3. VII. 31. VII.	8 »	Spuren	0,097%
19	2070 »	einzeitig	5 »	0	—

Als ich später auch bei den Kaninchen, bei welchen die Totalexstirpation der Nebennieren ohne Zurückbleiben von Organresten vorgenommen wurde, die Leber auf Glykogen untersuchte, ergab sich, daß alle diese Tiere noch einen gewissen Glykogenvorrat aufwiesen, und zwar verhielt sich die in der Leber gefundene Glykogenmenge umgekehrt proportional der Lebensdauer der Tiere. Von sieben derartigen Versuchen sollen an dieser Stelle drei angegeben werden:

Versuch	Körpergewicht	Operationsweise	Lebensdauer	Leberglykogen
33	2710 g	einzeitig	3½ Stdn.	7 %
29	2510 »	»	8 »	5,17 »
32	2920 »	»	30 »	0,40 »

Der etwas hohe Glykogenwert des Tieres 33 ist hier wohl als Glykogenbildung infolge der Narkose zu deuten. Die längere Lebensdauer von Tier 32 wurde dadurch erreicht, daß dem Tiere post operationem eine Aufschwemmung von Nebennierensubstanz in die Bauchhöhle gegossen wurde. Diese Untersuchungen sprechen wohl unzweideutig dafür, daß der Glykogengehalt der Leber nach Nebennierenexstirpationen bei Kaninchen ebenso wie auch bei Hunden und Ratten schwindet, und zwar um so mehr, je später die durch die Exstirpationen bedingten Ausfallserscheinungen auftreten. Der Versuch 11 zeigt ferner noch, daß das Muskelglykogen nicht in gleicher Weise abnimmt, wie das Glykogen der Leber. Von weiteren Untersuchungen konnte Abstand genommen werden, da ja auch Porges a. a. O.) bei seinen Versuchen stets noch genügende Mengen Muskelglykogen nachweisen konnte, während das Leberglykogen schon völlig erschöpft war.

Wenn nun die Angabe von Kahn und Starkenstein nicht mehr zu Recht besteht — nämlich, daß die Leber nebennierenloser Kaninchen glykogenhaltig sei —, so glaube ich, daß überhaupt die Ansicht von der Bedeutung der Nebenniere für den Zuckerstich hinfällig ist.

Der Umstand, daß bei Kaninchen nach Totalexstirpation der Nebennieren bereits der Tod eintritt, bevor der ganze Glykogenvorrat verbraucht ist, spricht für die Annahme, daß die epinephrektomierten Tiere nicht an Glykogenmangel zugrunde gehen. Erwähnen möchte ich noch, daß ich bei Zufuhr von Traubenzucker nach der Nebennierenexstirpation trotz einer Lebensdauer von 1—1½ Tagen noch reichlichen Glykogenvorrat in der Leber nachweisen konnte. Die gleiche Beobachtung machte auch Schwarz an der nebennierenlosen Ratte und kommt auf Grund weiterer Versuche zu der Anschauung, daß dem Glykogenschwund eine Störung in der Glykogenbildung zugrunde liegt. Kahn und Starkenstein behaupten nämlich, daß der zentrale Reiz des Zuckerstiches eine Ausschüttung des Adrenalins aus der Nebenniere bewirke, das seinerseits durch Erregung der sympathischen Nervenendigungen in der Leber die Hyperglykämie und damit Glykosurie erzeuge, und sie stützen sich dabei auf die

mikroskopische Beobachtung, daß der Zuckerstich bei Kaninchen eine hochgradige Veränderung des Nebennierenmarkes zur Folge hat. Besonders die Chromierbarkeit des Markes soll geringer werden, was ein sichtbares Zeichen einer stürmischen Adrenalinabfuhr wäre. Nun hat aber Jarisch[1]) neuerdings durch seine Versuche gezeigt, daß diese Nebennierenmarkveränderungen nicht durch den Zuckerstich an sich, sondern durch die operativen Maßnahmen bedingt sind. Ferner konnten Trendelenburg und Fleischhauer[2]) nachweisen, daß nach der Piqûre keine Blutdrucksteigerung, die für das Auftreten einer Hyperadrenalinämie spräche, beobachtet werden kann. Endlich kann durch den nach den vorliegenden Versuchen bewiesenen Glykogenschwund bei nebennierenlosen Kaninchen die Unwirksamkeit des Zuckerstichs vollauf erklärt werden, fand ja doch auch schon Claude Bernard, daß der Erfolg des Zuckerstiches vom Ernährungszustand des Versuchstieres wesentlich abhängt und besonders an einen gewissen Glykogenreichtum in der Leber gebunden ist. Nach diesem Stand der Dinge ist also wohl der Schluß zu ziehen, daß die obige Theorie von Kahn und Starkenstein jeglicher Stütze entbehrt[3]).

Nachdem jetzt der bei nebennierenlosen Tieren bestrittene Glykogenschwund nachgewiesen war, lag die Vermutung nahe, daß auch die Abnahme des Blutzuckers bei diesen Tieren nach Nebennierenexstirpationen mit Unrecht in Abrede gestellt wird.

So fand zwar Nishi[4]) nach einzeitiger Nebennierenexstirpation beim Kaninchen normale Blutzuckerwerte, doch ist bei diesen Untersuchungen zu bemerken, daß sie sämtlich 4 Stunden 50 Minuten nach der Operation vorgenommen wurden, wo also der Einfluß der Narkose zu berücksichtigen wäre, und wo noch ein reichlicher oder gar vermehrter Glykogenvorrat in der Leber vorhanden ist, der Blutzucker also auf normalen Wert erhalten werden kann. Frank und Isaak (a. a. O.) stellten 4 Stunden post operationem sogar einen vermehrten Blutzuckergehalt fest, den sie als Aderlaßhyperglykämie deuteten, und noch 8 Stunden nach der Operation konnten sie einen normalen Blutzuckerwert beobachten; obwohl nun aber ihre weiteren Untersuchungen ergaben, daß mit einer Ausnahme alle anderen von ihnen untersuchten Blutzuckerwerte unter dem normalen Mittelwert gefunden wurden und davon zwei auffallend erniedrigt waren, gelangen sie doch zu dem Schluß, daß weder kurz nach dem Eingriff noch auf dem Höhepunkt der Myatonie die Blutzuckerkonzentration bei nebennierenlosen Kaninchen herabgesetzt zu sein braucht.

1) Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. Bd. 13, 1913, S. 522.
2) Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. Bd. 1, 1913, S. 369.
3) S. auch H. Freund u. Fr. Marchand in dies. Arch. Bd. 76, 1914, S. 324
4) Dies. Arch. Bd. 61, 1909, S. 186.

Da durch die erwähnten Versuche in diesem Punkte keine Klarheit geschaffen wurde, sollte auch das Verhalten des Blutzuckers bei meinen Versuchstieren zum Gegenstand einiger Untersuchungen gemacht werden. Diese wurden nach der von Wacker[1]) angegebenen Methode angestellt, die zwar keine absoluten, einwandfreien Werte liefert, aber zu vergleichenden Beobachtungen völlig ausreichend ist. Der erste Versuch betraf ein zweizeitig epinephrektomiertes Kaninchen, bei dem der Blutzuckerwert einige Tage nach der ersten Operation normal gefunden wurde, während er nach der Exstirpation der zweiten Nebenniere bedeutend erniedrigt war. Bei einem folgenden Versuche, bei dem die Nebennierenexstirpation auch zweizeitig vorgenommen war, wurde der Blutzuckergehalt am zweiten und am vierten Tage nach der zweiten Operation untersucht. Während er nun am zweiten Tage um geringes erhöht war, wurde er am vierten Tage erheblich unter normal gefunden.

Während dieser Untersuchungen veröffentlichten Hermann Freund und Fritz Marchand (a. a. O.) ihre Arbeit über die Beziehung der Nebennieren zu Blutzucker und Wärmeregulation, aus der einwandfrei hervorgeht, daß nach Nebennierenexstirpationen bei Kaninchen und Hunden eine Herabsetzung des Blutzuckers stattfindet, die bei längerer Lebensdauer der Tiere auf außerordentlich tiefe Werte sinkt. Nach diesen unzweideutigen Versuchen konnte ich von weiteren Untersuchungen in dieser Richtung Abstand nehmen, zumal ja auch schon Porges (a. a. O.) die gleiche Beobachtung am Hunde gemacht hatte und in analoger Weise auch wiederholt bei Morbus Addisonii Hypoglykogenie festgestellt werden konnte. Ob der Schwund des Blutzuckers bei nebennierenlosen Tieren im Mangel an Adrenalin zu erblicken ist, dessen Angriffspunkt, wie Biedl (a. a. O.) meint, jene Sympathikusfasern sind, deren zentrale Reizung den Effekt der Piqûre bewirkt, dafür konnte ich bei meinen Versuchen keinen Anhaltspunkt finden, doch scheinen dafür die Versuche von Schur und Wiesel[2]) zu sprechen, auf Grund deren sie zu dem Schluß gelangen, daß das chromaffine System die Aufgabe hat, die Kohlehydrate als Energieträger der Muskelleistung im Organismus zu mobilisieren. Auch der Frage, ob die Hypoglykämie mit der Aglykogenie im ursächlichen Zusammenhang steht, konnte ich durch meine Untersuchungen nicht näher treten; doch scheint mir die Annahme von Schwarz (a. a. O.) berechtigt, daß das Zustandekommen der Adrenalinglykosurie bei pankreaslosen und deshalb glykogenfreien Tieren und das prompte Einsetzen der Aderlaßhyperglykämie beim nebennierenlosen Tier auf andere Quellen des Blutzuckers hinweisen. Dagegen liegt es nahe, durch diese Abnahme des Blutzuckers die bei nebennierenlosen Tieren und bei Morbus Addisonii auftretende Adynamie zu erklären. Denn Weiland[3]) fand auch bei Ermüdungs-

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 67, 1910, S. 197.
2) Verhandlgn. d. Deutsch. Path. Ges. Dresden 1907.
3) Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 92, 1908.

zuständen, die durch angestrengte Muskelarbeit hervorgerufen wurden, einen Abfall des Blutzuckers, während andererseits Zuckerzufuhr, wie Fürth und Schwarz[1]) nachgewiesen haben, ermüdete Muskeln wieder leistungsfähig macht, und Porges (a. a. O.) beim nebennierenlosen Hund durch intravenöse Traubenzuckerzufuhr scheinbar Erholung und Erfrischung bewirkte.

An dieser Stelle möchte ich die bei meinen Versuchen öfters gemachte Beobachtung erwähnen, daß Muskelanstrengung bei nebennierenlosen Tieren den Tod bedeutend beschleunigt. Kaninchen, die nach der Nebennierenexstirpation noch munter waren und äußerlich keine Ausfallserscheinungen zeigten, starben nach starken Abwehrbewegungen bei der Temperaturmessung oder der Blutentnahme plötzlich unter meinen Händen.

Diese Erscheinung suchte ich damit zu deuten, daß durch die angestrengte Muskeltätigkeit der noch vorhandene Zucker plötzlich verbraucht wird und das Tier an Erschöpfung stirbt. Ich fühlte mich deshalb veranlaßt, dem nebennierenlosen Kaninchen Zucker zuzuführen, was ich teils durch Traubenzuckerfütterung, teils durch subkutane Injektion von Traubenzuckerlösung zu erreichen suchte. Drei Kaninchen wurden vor der Operation mit großen Mengen von Zuckerlösung gefüttert. Von diesen Tieren lebte das eine nach einzeitiger totaler Nebennierenexstirpation 3 Wochen, das zweite 45 Stunden, bei der Sektion fanden sich jedoch bei beiden Tieren je eine akzessorische Nebenniere. Das dritte Fütterungstier, bei dem post mortem kein Interrenalkörper gefunden werden konnte, lebte $12^1/_2$ Stunden, doch traten die Ausfallserscheinungen bereits 5 Stunden post operationem sehr stark hervor, weshalb dem Tier 0,5 mg Adrenalin injiziert wurde, worauf es sich wieder etwas erholte. Einem anderen einzeitig epinephrektomierten Tiere wurde nach der Operation alle 2 Stunden 1—$1^1/_2$ g Traubenzucker in Lösung injiziert. Es lebte $37^1/_2$ Stunden unter ständigem Temperaturabfall. Eine akzessorische Nebenniere wurde nicht gefunden, die Leber enthielt post mortem noch 0,6144 g Glykogen. Während ich auf Grund dieser Versuche es noch unentschieden lassen möchte, ob durch Zuckerzufuhr das Leben nebennierenloser Kaninchen verlängert wird, so möchte ich doch die Beobachtung hervorheben, daß bei diesen Tieren die Injektion von Zuckerlösung, die bei dem Kontrolltier starke alimentäre Glykosurie erzeugt, ohne Zuckerausscheidung vertragen wird. Erst nach Injektion oder Fütterung von großen Mengen Zucker wird dieser im Harn der epinephrektomierten Tiere nachweisbar.

1) Wiener klin. Wochenschrift 1911, Nr. .

In ähnlicher Weise konnte auch Porges a. a. O. bei Morbus Addisonii eine größere Zuckertoleranz der Kranken beobachten. Nach diesen Erfahrungen kann man sich kaum der Annahme verschließen, daß der nebennierenlose Organismus wohl imstande ist, den ihm zugeführten Zucker zu verwerten, da es aber nicht gelingt, durch ständige Zuckerinjektionen den Tod des nebennierenlosen Tieres aufzuhalten, so wird man wohl nicht fehl gehen, wenn man diesen nicht im Mangel an Blutzucker begründet sieht.

Ein mehr positives Ergebnis hatten ähnliche Versuche, die darin bestanden, daß ich bei nebennierenlosen Kaninchen den Adrenalinmangel durch wiederholte Adrenalininjektionen bis zu 0,5 mg zu ersetzen suchte. Ich konnte dabei zunächst unzweideutig eine Verlängerung des Lebens bis fast auf das Fünffache feststellen. Sehr auffällig war bei diesen Versuchen der Erfolg der Adrenalininjektion. Während vorher das Tier völlig kraftlos und reaktionslos auf dem Bauche dalag, die Extremitäten hilflos von sich gestreckt, richtete es sich ungefähr $^1/_2$ Minute nach der Injektion auf, saß aufrecht mit erhobenem Kopf, war bei Berührung lebhaft, fraß sogar und nahm Flüssigkeit zu sich. Durch Injektion von Traubenzucker, zusammen mit Adrenalin, konnte bei nebennierenlosen Kaninchen wohl ebenfalls eine Verlängerung der Lebensdauer beobachtet werden, doch überschritt diese nicht die bei bloßen Adrenalininjektionen, ist also wohl nur auf die Adrenalinzufuhr zu beziehen.

Bei allen diesen Versuchen habe ich es nicht versäumt auch die Temperatur der Tiere durch stündliche Messung zu beobachten. Schon Hultgren und Andersson[1]) konnten nach Nebennierenexstirpationen ein auffallendes Sinken der Körpertemperatur feststellen. Bei meinen Versuchen beobachtete ich, daß nach Exstirpation einer Nebenniere, ebenso wie beim laparotomierten Kontrolltier, kurz nach der Operation die Temperatur um mehrere Grade erniedrigt war, doch bald wieder normale Höhe erreichte, diese Temperatursenkung wohl also auf Abkühlung bei der Operation zurückzuführen ist. Nach doppelseitiger Epinephrektomie dagegen kehrte die kurz nach dem Eingriff wieder ansteigende Temperatur nicht mehr völlig zur Norm zurück und sank nach einiger Zeit dann ständig, bis der Tod eintrat. Kurz vor dem Exitus beobachtete ich Temperaturen bis zu 28° C. Durch Adrenalininjektionen konnte ich eine vorübergehende Temperatursteigerung beim nebennierenlosen Kaninchen hervorrufen, trotz ausgiebiger Zuckerinjektionen habe ich nie ein Anhalten des Temperatursturzes bemerkt.

Die letztere Beobachtung spricht für die Annahme, daß die Temperatursenkung nach Nebennierenexstirpationen nicht vom Schwinden des Blutzuckers abhängig ist, wodurch eine Verminderung der Verbrennungsprozesse resultiert, sondern daß vielleicht der Adrenalinmangel als die Ursache des

1) Skand. Arch. f. Phys. Bd. 9, 1899, S. 73.

Temperaturabfalles anzusehen ist. Nach der Ansicht von Döblin und Fleischmann (a. a. O.) wirkt nämlich das Adrenalin, wie diese durch ihre Versuche mit Implantation von Nebennieren nachgewiesen zu haben glauben, auf die Zentren der Wärmeregulation, die Hans Meyer dem sympathischen System zugehörig auffaßt. Dafür spricht auch die bei meinen Versuchen öfters gemachte Beobachtung, daß im warmen Zimmer der Temperatursturz nicht so auffallend war wie im kalten Stall, daß also die Körpertemperatur epinephrektomierter Tiere abhängig ist von der Umgebungstemperatur, ein Umstand, der auf eine Störung der nervösen Wärmeregulation hinweist. Auch Freund und Marchand (a. a. O.) sehen das Heruntergehen der Temperatur und auch das Sinken des Blutzuckergehaltes nach Nebennierenexstirpationen in der Verminderung des chromaffinen Systems, bemerken aber, daß die experimentellen Erfahrungen für die Bedeutung der Rindensubstanz sprechen. Diesen Widerspruch suchen sie durch die Annahme zu erklären, daß die Ausfallerscheinungen wohl auf den Adrenalinmangel zurückgeführt werden müssen, daß aber die Tätigkeit oder Wirkungsweise des Adrenalin produzierenden Gewebes vom Vorhandensein einer genügender Rindenmenge abhängig ist. Auch bei meinen Versuchen konnte ich wiederholt die auffallende Erscheinung beobachten, daß bei Vorhandensein einer akzessorischen Nebenniere, die, wie bekannt, nur aus Rindensubstanz besteht, das Auftreten der Ausfallserscheinungen längere Zeit hintangehalten wird. Auf Grund seiner Versuche an Selachiern, bei denen durch vollkommene örtliche Trennung der Interrenal- und Adrenalorgane es möglich ist, das Interrenalgewebe allein zu exstirpieren, behauptet Biedl (a. a O.), daß für das Überleben nebennierenloser Tiere die Rinde notwendig ist, nicht die Marksubstanz, da die Tiere ja genügend extrakapsuläres chromaffines Gewebe besitzen.

Die seit langem bekannten charakteristischen lipoiden Einschlüsse in den Zellen der Nebennierenrinde haben nun schon oft die Vermutung nahe gelegt, daß diesem Organ vielleicht für die Lipoide im allgemeinen eine wichtige Rolle zukommt. Bestärkt in dieser Annahme durch die Beobachtung von Wacker und Hueck (a. a. O.), daß bei Cholesterinfütterung die Nebennieren um das 5—6fache an Volumen, und zwar auf Kosten der Rindensubstanz zunehmen und meist akzessorische Nebennieren zu finden sind, machte ich es mir zur Aufgabe zunächst einmal den Cholesteringehalt des Blutes nebennierenloser Tiere zu untersuchen. Über gleiche Beobachtungen und noch weitere, ausgedehnte Versuche in dieser Hinsicht hat inzwischen bereits Landau berichtet (s. Verhandlgn. d. deutsch. path. Ges. München 1914 nach Ziegl. Beitr. Bd. 58, 1914, S. 667; hier auch ausführliche Literatur). Diese Bestimmungen wurden zum größten Teil auf kolorimetrische Wege, nach dem von Autenrieth und Funk ausgearbeiteten Verfahren angestellt, doch wurde wiederholt der auf diese Weise ermittelte Wert mit der Windausschen Digitoninmethode nachgeprüft, wobei es sich herausstellte, daß die gefundenen Werte

gut miteinander übereinstimmten. Der kolorimetrischen Bestimmung wurde deshalb der Vorzug gegeben, weil dazu eine geringere Blutmenge genügt und somit an einem Tier die Untersuchung öfters angestellt werden kann. Zunächst sei noch erwähnt, daß durch Untersuchungen von Wacker und Hueck (a. a. O.) nachgewiesen ist, daß die Schwankungen des Cholesteringehaltes im Blut normaler Kaninchen sich zwischen 0,03 bis 0,08% bewegen. Um so auffallender sind daher meine Befunde an Kaninchen. Es wurden ungefähr 15 Untersuchungen angestellt, und stets zeigte sich eine ganz bedeutende Zunahme des Cholesteringehaltes im Blut. Einige Versuche mögen als Beispiel dienen:

Versuch	Körper gewicht	Operationsweise	Cholesteringehalt im Blut	Tod
4	2220 g	zweizeitig 17. VI. 15. VII.	0,040% am 3. VII. 0,266% » 8. VII.	8. VII. bei Versuch, es zu verbluten
5	2400 g	zweizeitig 18. V. 7. IV.	0,030% » 3. VII. 0,200% » 12. VII.	19. VII. spontan
11	2200 g	zweizeitig 3. VII. 31. VII.	0,085% » 31. VII. 0,432% » 8. IX.	8. IX. entblutet
12	2000 g	zweizeitig 2. VII. 25. VII.	0,085% » 25. VII. 0,240% » 28. VII.	28. VII. entblutet
14	2160 g	einzeitig 15. VII.	0,240% » 18. VII.	18. VII. entblutet

Wie ich an Kontrolltieren und bei Versuchen mit einseitiger Nebennierenexstirpation beobachten konnte, bewirkt auch die Narkose eine Steigerung des Cholesteringehaltes im Blute, doch beträgt diese höchstens 0,01%, ist also so gering, daß sie bei den so bedeutenden Ausschlägen nach doppelseitiger Nebennierenexstirpation unbeachtet gelassen werden darf. Ferner ergaben mehrere nach der Windausschen Digitoninmethode angestellten Untersuchungen, daß das freie Cholesterin zu dem als Ester gebundenen Cholesterin in normalem Verhältnis steht, wie folgendes Beispiel zeigt:

Versuch	Körpergewicht	Cholesterin im Blut gesamt	frei	als Ester gebunden
23	2380 g	0,15454	0,06363	0,09091%

Bevor jedoch die Überschwemmung des Blutes mit Cholesterin dem Ausfall der Nebennierenfunktion zugeschrieben werden darf, muß noch eines Einwandes gedacht werden, der für die Erhöhung des Cholesteringehaltes nach Nebennierenexstirpationen geltend gemacht werden könnte,

nämlich, daß durch eine Konzentration des Blutes diese Erscheinung vorgetäuscht wird. So behauptet z. B. Gradinescu[1]), daß nach Nebennierenexstirpationen durch Lähmung der Endothelien infolge Fehlens des Adrenalins ein Serumaustritt aus den Kapillaren stattfinden solle, wodurch eine Konzentrierung des Blutes bewirkt wird. Zu dieser Anschauung kommt Gradinescu durch den Befund, daß bei nebennierenlosen Hunden und Katzen die Erythrocytenzahl allmählich wächst. Ich konnte an nebennierenlosen Kaninchen nicht das gleiche beobachten, obwohl ich das Blut in einem Stadium untersuchte, wo bereits ausgeprägte Ausfallerscheinungen auftraten. Auch Hultgren und Andersson (a. a. O.) konnten keine Veränderung hinsichtlich der Erythrocytenzahl bei nebennierenlosen Kaninchen feststellen. Um aber jeden Zweifel auszuschließen, habe ich bei der Blutentnahme zur Cholesterinbestimmung gleichzeitig auch die roten Blutkörperchen gezählt, und während ich deren Zahl normal fand, zeigte sich der Cholesteringehalt im Blut bedeutend vermehrt.

Durch diese Beobachtungen scheint die Annahme, daß die Nebenniere für den Cholesteringehalt des Organismus eine Rolle spielt, eine Stütze gefunden zu haben. Denn nach der Nebennierenexstirpation konnte ich auch in Leber und Galle eine deutliche Steigerung des Cholesteringehaltes feststellen, während Nieren und Muskeln eine sichere Steigerung vermissen ließen. Als Beispiel für die bei diesen Untersuchungen ermittelten Werte will ich zwei Versuche anführen:

Versuch	Körpergewicht	Operationsweise	Cholesteringehalt in Leber	Galle	Niere	Muskel
normales Tier (Durchschnittswert)	2200 g		0,200%	0,010%	0,300%	0,055%
11	2220 »	zweizeitig 3. VII. 31. VII.	0,500%	0,050%	0,374%	0,070%
22	2480 »	einzeitig	0,300%	0,080%	0,360%	0,0762%

Die von anderer Seite (Chauffardsche Schule; Albrecht und Weltmann u. a.)[2]) in Erwägung gezogene Annahme, daß die Nebenniere Cholesterin sezerniere, kann, nachdem die Vermehrung des Cholesterins im Blute bei nebennierenlosen Tieren durch vorliegende Versuche nachgewiesen ist, wohl kaum noch aufrecht erhalten werden.

Dagegen war daran zu denken, daß der Nebenniere vielleicht die Funktion zukommt, das Cholesterin zu esterifizieren, zumal da die Verwertung des Cholesterins zum Fettaufbau deshalb angenommen

1) Pflügers Archiv Bd. 152, 1913, S. 187.

2) Nähere Literatur siehe bei Landau a. a. O.

werden kann, weil nach Cholesterinfütterung ein abnorm reichlicher Fettansatz beobachtet wird. Um darüber Gewißheit zu erlangen, wurden Versuche folgender Art angestellt: Einem normalen Kaninchen führte ich mit der Schlundsonde 25 ccm Lebertran, der 5% Cholesterin enthielt, zu, und exstirpierte sodann die Nebennieren. 5—6 Stunden darauf wurde das Blut dieses Tieres mit der Windausschen Digitoninmethode daraufhin untersucht, ob das beim normalen Kaninchen immer konstante Verhältnis von freiem zu dem als Ester gebundenen Cholesterin, das nach Wacker und Hueck 1 : 1,7 beträgt, eine Veränderung von der Norm zeigt. Zwei derartig angestellte Versuche hatten jedoch, wie die ermittelten Werte dartun, ein negatives Ergebnis.

Versuch	Gesamtcholesterin	freies Cholesterin	Cholesterin als Ester
47	0,120%	0,020%	0,100%
50	0,130%	0,037%	0,092%

Es geht daraus hervor, daß die Nebenniere bei der Esterifizierung des Cholesterin keine notwendige Rolle spielt. Im Gegenteil es zeigt sich ein Ausschlag zugunsten der Cholesterinester.

Von weiteren Erklärungsmöglichkeiten für die Erhöhung des Cholesterinspiegels im Blut nebennierenloser Tiere will ich absehen, da ich darüber nur theoretische Betrachtungen anstellen könnte. Dagegen möchte ich zum Schluß noch die Beobachtung erwähnen, daß Kaninchen, die längere Zeit mit Cholesterin gefüttert wurden, die einzeitige totale Entfernung der Nebennieren Tage bis Wochen überlebten, und zwar trat der Tod nicht unter den typischen Ausfallserscheinungen ein, sondern alle diese Tiere starben an interkurrenten Krankheiten. Die längere Lebensdauer von epinephrektomierten Kaninchen, die vor und nach der Operation mit Cholesterin gefüttert wurden, ist wohl dadurch zu erklären, daß durch das zugeführte Cholesterin auch das akzessorische Interrenalgewebe zur Hypertrophie und Hyperplasie gebracht wird, denn ich konnte bei diesen Tieren in allen Fällen an der Cavawand oder in der Nähe der Genitalorgane große akzessorische Interrenalkörper nachweisen. Diese künstlich zur Hyperplasie gebrachten Organe müssen also — wenigstens eine Zeit lang — funktioniert haben.

Zusammenfassung.

1. Kaninchen überleben nur kurze Zeit die Nebennierenexstirpation, und zwar zweizeitig operierte etwa 2 Tage, einzeitig operierte

etwa 9 Stunden. Alle anderen Befunde beruhen entweder auf mangelhafter Operationstechnik oder auf dem Vorhandensein von akzessorischen Nebennieren.

2. Nach Nebennierenexstirpation schwindet auch bei Kaninchen der Glykogengehalt der Leber, und zwar um so mehr, je länger das Tier die Operation überlebt.

3. Bei nebennierenlosen Kaninchen sinkt der Blutzucker nach einer anfänglich kurz dauernden Erhöhung allmählich auf abnorm tiefe Werte.

4. Nach allen vorliegenden Untersuchungen ist für die Annahme, der Zuckerstich wirke durch Ausschüttung des Adrenalins der Nebenniere, kein sicherer Beweis erbracht.

5. Traubenzuckerzufuhr vermag die letale Folge der Nebennierenexstirpation nicht aufzuhalten, Adrenalinzufuhr verzögert das Eintreten der Ausfallserscheinungen und damit das Eintreten des Todes.

6. Der Cholesteringehalt des Blutes epinephrektomierter Kaninchen ist bedeutend erhöht, wobei eine Anreicherung von Cholesterin in einzelnen Organen, wie z. B. in der Leber und Galle, zu beobachten ist. Um freies Cholesterin zu esterifizieren, ist die Nebenniere nicht notwendig.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Borst für gütige Überlassung der Hilfsmittel des Instituts und dem Privatdozenten Herrn Dr. Hueck und Herrn Dr. Wacker für ihre liebenswürdige Anregung und Förderung der Arbeit aufs wärmste zu danken.

Lebenslauf.

Ich, Otto Kosch, als Sohn des Lehrers Franz Kosch zu Ratibor am 21. August 1885 geboren, begann mit dem Reifezeugnis des Kgl. Gymnasiums zu Gleiwitz das Studium der Medizin Ostern 1908 in Greifswald, studierte dann in München, wo ich mich Sommersemester 1910 dem ärztlichen Vorexamen unterzog. Während der klinischen Semester studierte ich in Berlin und München und bestand in München die ärztliche Prüfung im Mai 1914. Nach kurzem chemischen Studium in München begann ich dort an der Kgl. chirurgischen Poliklinik mein praktisches Jahr am 1. September 1913.

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig.